No 35

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1976 N°.....

# THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Pierre LABLANCHE
né le 30 Juillet 1944 à PARIS XVIII^e^

---

*présentée et soutenue publiquement le* 1976

## CANCER ET SCLÉRODERMIE

## Étude des divers cas publiés et cités associant sclérodermie et cancers autres que pulmonaire.

*Directeur de Thèse :* Monsieur le Professeur P. CORNILLOT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548102_0010

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1976 N°.....

# THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Pierre LABLANCHE
né le 30 Juillet 1944 à PARIS XVIII[e]

---

*présentée et soutenue publiquement le* *19*

## CANCER ET SCLÉRODERMIE

## Étude des divers cas publiés et cités associant sclérodermie et cancers autres que pulmonaire.

*Directeur de Thèse :* Monsieur le Professeur P. CORNILLOT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

QU'ELLE TROUVE ICI LE TEMOIGNAGE DE MON AMOUR

A MES PARENTS

QUI ONT SU M'ENCOURAGER TOUT AU LONG DE MES ETUDES

QU'ILS TROUVENT ICI LA RECOMPENSE DE LEURS SACRIFICES

A MES BEAUX PARENTS

EN GAGE DE MON AFFECTION

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORNILLOT

DIRECTEUR DE L'U.E.R. DE BOBIGNY

QUI NOUS A FAIT L'HONNEUR D'ACCEPTER LA PRESIDENCE

DE CETTE THESE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BUISSON

AVEC NOS SINCERES REMERCIEMENTS POUR LE SOUTIEN

ET L'AIDE COMPETENTE QU'IL NOUS A APPORTES AU

COURS DE CE TRAVAIL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. AMOUROUX

POUR SA CONTRIBUTION AUX ETUDES HISTOLOGIQUES

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. ORDONNEAU

CHEF DE SERVICE DE RHUMATOLOGIE

QUI NOUS A BEAUCOUP APPRIS

QU'IL TROUVE ICI L'EXPRESSION DE NOTRE

PROFONDE GRATITUDE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TRICOIRE

POUR SA CONTRIBUTION A L'ETUDE THERMOGRAPHIQUE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR KLOTZ

MONSIEUR LE DOCTEUR GUENIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRICOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIC-DUPONT

MONSIEUR LE DOCTEUR FOUQUIER

# S O M M A I R E


Pages

Introduction I

Etude de notre cas d'association d'une sclérodermie et d'un cancer du sein. 2

Etude des différents cas d'associations d'une sclérodermie et d'un cancer déjà décrits I7

Les sclérodermies d'évolution parallèles ou survenant après un cancer I8

Les sclérodermies précédant un cancer 26

Les sclérodermies ne pouvant être rattachées à ce classement 33

Les caractéristiques de la sclérodermie progressive. 4I

Manifestations dermiques au cours des cancers 47

Dermatomyosite et cancer

Sclérodermie et cancer 49

Sclérodermie et cancer du poumon

Sclérodermie et cancers autres que pulmonaire 50

Conclusion 52

Bibliographie 53

# ETUDE DE NOTRE CAS D'ASSOCIATION D'UNE SCLERODERMIE ET D'UN CANCER DU SEIN.

# INTRODUCTION

Si la fréquence de l'association dermatomyosite et cancer est maintenant bien connue - à tel point qu'on a pu affirmer qu'il était de règle absolue de rechercher, par tous les moyens d'investigation, un cancer latent chez un sujet atteint de dermatomyosite - l'association entre un cancer et une sclérodermie est beaucoup plus rare et a longtemps été considérée comme fortuite.

Ce sont les travaux initiaux de ZATUCHNI en 1953 puis ceux de PERNOD, SORS, BOUSQUET ( 1962 ), de SEIGNON (1972), de GODEAU (1974), pour ne citer que les auteurs français, qui ont permis de démontrer la fréquence significative de la survenue d'un cancer pulmonaire alvéolaire chez des malades atteints de sclérodermie. Par contre le nombre de cas décrits d'association de sclérodermie avec d'autres localisations cancéreuses est beaucoup plus rare, et il était admis qu'il n'y avait pas de relation entre ces deux affections.

Il nous a été possible de voir dans le service du Docteur Paul ORDONNEAU une malade qui présentait une sclérodermie généralisée associée à un cancer mammaire bilatéral avec dissémination métastatique diffuse, évoluant tous deux très rapidement d'une façon parallèle. C'est pourquoi nous nous sommes demandés s'il pouvait exister des liens de cause à effet entre sclérodermie et cancer.

Nous décrirons d'abord l'observation détaillée de cette malade puis nous reprendrons les observations décrites et citées de tous les cas retrouvés dans la littérature afin d'essayer de déterminer si de telles associations ne sont que fortuites.

Madame A.... M.L. 62 ans, est hospitalisée le 21 Décembre 1972 pour une altération de l'état général faite de : asthénie croissante, anorexie, amaigrissement important, associée à un syndrome confusionnel majeur.

Dès l'inspection on est frappé par l'aspect de cette malade : d'abord sa très grande maigreur ( 34 kg pour 1,56 m ) le visage est mince, les joues creuses, avec des traits marqués ; le nez effilé, les narines légèrement scléreuses, la bouche rétrécie, entourée de plis radiés, avec une ouverture limitée mais protusion de la langue possible ; la bouche est sèche, les oreilles sont amincies, non douloureuses, leur sommet légèrement scléreux ; la peau du cou est épaisse, difficile à pincer. On palpe des nodules cervicaux et occipitaux de taille moyenne, ainsi que quelques-uns dans la région axillaire. Ils sont fermes, non douloureux, mobilisables sur les plans profonds La peau du thorax comme celle du cou est épaisse et on ne peut la pincer. Les seins font contraste avec la maigreur de cette malade, assez volumineux, sans ptose, marmoréens. Au niveau de l'abdomen, toute la peau est épaissie, infiltrée. Le membre supérieur droit est bloqué en demi-flexion mais il existe un antécédent de fracture.

Devant l'aspect de cette malade, le diagnostic de sclérodermie est immédiatement évoqué bien qu'il n'existe ni syndrome de Raynaud, ni sclérodactylie.

L'interrogatoire pratiquement impossible rend difficile la recherche des antécédents ; cependant on apprend l'existence, vingt mois auparavant, d'une hospitalisation dans un autre service de l'Hôpital Franco-Musulman.

En MARS 1971.

Cette hospitalisation avait été motivée par une intoxication par fumée. L'observation notait déjà l'existence d'un état dépressif qui se serait installé après la mort rapprochée de son mari ( accident de voiture ) et celle de son fils ( noyade ) trois ans auparavant. Cet état dépressif s'accompagnait d'un sentiment de culpabilité très important. Elle se disait responsable de la mort de son fils et toutes les conversations revenaient imperturbablement sur ce sujet.
Cette patiente fut présentée à un psychiatre et un traitement par ANAFRANIL et SURMONTIL fut institué.
Au cours de cette hospitalisation de courte durée fut découvert par ailleurs une pneumopathie de la base gauche avec hyperleucocytose à 13 000 ( avec une formule sanguine normale ) qui régressait rapidement. Il existait également une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine à 9 g, un VGM normal sans hypochromie, régénérant normalement ( 6 % de réticulocytes ) avec un fer sérique normal à 135 $\gamma$/100 mm³ et une saturation en sidérophiline à 33 %. La vitesse de sédimentation était très élevée à 125 à la première heure.

.../..

Malgré ces anomalies biologiques, Madame A... ne subissait aucune autre investigation si ce n'était les dosages de l'urée ( 0,20 g/l ), de la glycémie ( 1,15 g/l ), un ionogramme ( R.A. 25 mEq - Protéines 76 g/l - Cm 100 mEq - $Na^+$ 140 mEq - $K^+$ 4,2 mEq ) et un dosage de la bilirubine totale ( 2 mg/l ). Le B.W. était négatif et un transit gastro-duodénal ne montrait aucune image de lésion organique.

L'observation faisait déjà état d'une maigreur ( 39 kg ) mais, fait important, ne mentionnait aucun signe cutané ni aucune anomalie mammaire.

A la vue de cette observation on peut donc dire que le tableau clinique de sclérodermie devant lequel nous nous trouvons est d'installation rapide puisque vingt mois séparent les deux hospitalisations.

L'examen clinique lors de ce second séjour à l'Hôpital nous met en présence d'une malade apyrétique.

L'examen pulmonaire est normal, la radio ne montre pas d'aspect de fibrose ; les explorations fonctionnelles respiratoires sont ininterprétables en raison de l'absence de coopération de la malade.

Le coeur est régulier à 80 avec une tension à 13 / 8. L'électrocardiogramme est normal. Il n'existe pas de signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.

La palpation de l'abdomen, rendue difficile par l'épaississement cutané, ne trouve pas d'hépatomégalie. Il n'existe

aucun signe fonctionnel d'atteinte digestive ( ni dysphagie, ni constipation ). Le transit oeso-gastro-duodénal est normal et ne présente pas d'anomalie oesophagienne.

L'épaississement important de la peau et du tissu sous-cutané qui blinde les seins, en rend la palpation pratiquement impossible ; il existe de multiples boules, dures, pierreuses, de quelques centimètres de diamètre que l'on a du mal à palper à travers une peau indurée.

La mobilité articulaire est normale sauf au bras droit qui est bloqué en demi-flexion par une fracture ancienne.

L'examen neurologique, rudimentaire chez cette femme confuse, ne montre pas d'atteinte cérébelleuse ou vestibulaire, les réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achilléens sont normaux, le réflexe cutané-plantaire est en flexion.

Les investigations biologiques retrouvent comme vingt mois auparavant une très importante augmentation de la vitesse de sédimentation à 137 / 140 ; une anémie à 9,9 g d'hémoglobine, macrocytaire normochrome et régénératrice ( 5 % de réticulocytes ).

Une biopsie de la moelle est pratiquée par le Docteur TURPIN. Le prélèvement n'a permis de faire que des frottis très pauvres au sein desquels on remarque quelques rares éléments myéloïdes normaux. Il existe également un certain nombre de cellules d'aspect "extra-hématopoïètique" sans qu'il soit possible d'affirmer s'il s'agit de cellules de métastases ou de cellules "réticulaires".

Les autres investigations biologiques mettent en évidence :

.../..

urée 0,30 g/l ; glycémie 0,75 g/l ; réserve alcaline 28 mEq ; protéines 72 g/l ; $Cl^-$ 101 mEq ; $Na^+$ 138 mEq ; $K^+$ 3,8 mEq ; lipides totaux 9,4 g/l ; cholestérol 2,25 g/l ; bilirubine totale 12 mg/l ; bilirubine libre 6 mg/l ; S.G.O.T 21 U.I. ; S.G.P.T. 14 U.I. ; phosphatases alcalines 17 U.K.A. ; taux de prothrombine 85 %.

L'électrophorèse des protides retrouvent :

- protéines sériques : 78 g/l
- albumine : 46 g/l
- alpha 1 : 1 g/l
- alpha 2 : 4 g/l
- beta : 10 g/l
- gamma : 17 g/l

L'immuno-électrophorèse montre une augmentation modérée du taux d'IgG.

La recherche d'une protéinurie est négative, les cultures sont stériles.

Les tests au Latex et le Waaler-Rose sont négatifs.

La recherche des anticorps Anti DNA est négative.

La recherche de cellules L E est négative.

Cette malade est montrée au Docteur RONNE, dermatologiste de l'Hôpital qui confirme le diagnostic clinique et pratique une biopsie cutanée.

Le prélèvement est fait sur une plaque cartonné crissant sous le bistouri.

L'examen anatomopathologique est pratiqué par le Professeur AMOUROUX :

- le fragment cutané est limité par un épiderme extrêmement atrophique, ne comportant le plus souvent que trois ou quatre assises de cellules. La basale elle-même est presque rectiligne et ne dessine qu'un nombre très réduit de papilles et de crêtes épidermiques. Le derme sous-jacent, pauvrement vascularisé est scléreux et peu cellulaire. Il renferme encore des glandes sudoripares et la sclérose semble s'étendre sous ces glandes sudoripares, c'est-à-dire sous l'hypoderme. Il existe donc ici un certain nombre d'éléments qui peuvent faire envisager le diagnostic de sclérodermie. Mais si l'image est parfaitement compatible avec cette hypothèse, elle ne permet pas de l'affirmer de façon certaine.

L'aspect des seins nous fait pratiquer une mammographie dont l'interprétation est impossible, et une thermographie en plaque dans le service du Professeur TRICOIRE, afin d'étudier l'aspect thermographique de seins sclérodermiques.

Au premier examen, le Docteur MARIEL pense qu'il pourrait s'agir d'un cancer bilatéral des seins en raison de la "vascularisation" importante mais demande à revoir la patiente.

La seconde thermographie est revue par le Professeur TRICOIRE : "Les seins sont parcourus de vaisseaux anormaux dans
" leur ensemble ; il existe de multiples boucles dé-
" sordonnées, anarchiques qui prennent la totalité
" des deux seins ; il y a une difficulté à avoir des
" dessins linéaires fins car l'épaississement cutané
" gène les phénomènes de conduction et se comporte
" comme un écran thermique et un facteur de diffusion.

" La vascularisation est profondément anormale sans
" que l'on puisse indiquer une localisation de la
" tumeur ".

SCHEMA DE L'ASPECT THERMOGRAPHIQUE.

Discussion thermographique :

Les mammelons chauds imposent le diagnostic d'un cancer bilatéral des seins. L'épaississement cutané n'est pas le fait d'un processus lymphangitique superficiel car il n'y a pas d'augmentation de la chaleur de fond ni d'aspect de vaisseaux superficiels. Il n'est pas non plus le fait d'un oedème malin car il n'existe pas d'aspect de peau d'orange. Il s'agit donc d'un cancer bilatéral envahissant dont le diagnostic thermographique est rendu plus difficile en raison de l'épaississement des tissus sous-cutanés qui ne permet pas d'obtenir des images de bonne qualité.

Une ponction-biopsie est pratiquée dans chaque sein :

.../..

- " les frottis exécutés avec le matériel provenant de la ponc-
"tion de ces deux seins présentent le même aspect aussi bien
" pour le sein droit que pour le sein gauche. Ils contiennent
" des hématies en assez grand nombre et quelques rares cellules
" galactophoriques régulières. Ces cellules sont d'ailleurs
" très peu nombreuses et sont accompagnées par de très rares
" lipophages. Il n'existe aucun élément suspect.
" Cependant l'aspect du prélèvement de moelle osseuse et la
" thermographie faisant suspecter l'existence d'un cancer
" associé à cette sclérodermie, un nodule sous-cutané de la
" région cervicale est prélevé.
- " L'examen histologique de cette petite formation montre qu'il
" ne s'agit pas d'un ganglion mais d'un nodule fibreux développé
" dans le tissu adipeux hypodermique. Il est fait essentielle-
" ment d'une sclérose collagène relativement régulière, avec
" des faisceaux parallèles les uns aux autres, ne contenant
" qu'assez peu de fibroblastes. On retrouve entre ces fais-
" ceaux fibreux des éléments cellulaires d'assez grande taille,
" à cytoplasme pâle, à noyau volumineux. Ces cellules sont par-
" fois disposées en très fines travées, mais le plus souvent
" isolées les unes des autres. Il s'agit très vraisemblablement
" d'éléments d'origine épithéliale et plus précisement de cel-
" lules de souche glandulaire. On est donc très probablement en
" présence d'une localisation hypodermique, sans doute métas-
" tatique, d'un adénocarcinome. "

Il est alors décidé de faire pratiquer en milieu chirurgical un prélèvement biopsique de sein.

- "la biopsie du sein gauche retrouve au niveau du revêtement

" cutané les lésions déjà observées sur la biopsie abdominale an-
" térieure, l'épiderme est atrophique avec une basale régulière.
" Il existe une sclérose importante du derme et de l'hypoderme,
" sclérose néanmoins infiltrée d'éléments cellulaires isolés. Ce
" prélèvement est donc compatible avec une sclérodermie. "

" Les lésions les plus interessantes siègent au niveau de la glande mammaire : celle-ci est en effet le siège d'une sclérose extrèmement marquée, sclérose collagène et peu cellulaire, disposée de façon très régulière et ne respectant que des ilôts adipeux de petite taille. On retrouve dans cette sclérose quelques galactophores distendus et dystrophiques, souvent entourés d'une paroi hyaline. Mais il existe également au sein des lobules mammaires répartis de façon uniforme dans la sclérose un très grand nombre de travées cellulaires ou de cellules indépendantes de nature manifestement tumorale. Ces cellules sont de taille variable avec un cytoplasme clair et des noyaux assez réguliers. Il existe à différents niveaux des nodules un peu plus volumineux où les cellules tumorales prennent une disposition alvéolaire. On retrouve tout à fait au niveau de cette glande mammaire l'aspect rencontré au niveau du nodule cervical préalablement prélevé qui avait fait conclure à l'existence très probable d'une métastase d'un adénocarcinome peu différencié."

" Les éléments cellulaires disséminés au niveau du derme et de l'hypoderme appartiennent de façon certaine à la prolifération tumorale mammaire . "

Trois jours après cette biopsie chirurgicale Madame A... décède dans un tableau de coma avec fièvre.

L'autopsie est pratiquée par le Professeur AMOUROUX.

Les constatations macroscopiques sont les suivantes :

- Aspect extérieur : sujet cachectique avec induration cutanée du visage, du tronc, des seins en particulier. Cicatrices récentes du sein gauche. Vergetures abdominales.
- Abdomen : il existe une ascite de faible abondance, une rétraction péritonéale au niveau du mésentère, du méso-colon (caecum en particulier ), du pelvis, du péritoine pariétal et du péritoine postérieur.
- Le foie pèse 1 600 g, sa surface est relativement lisse, mais présente de nombreux nodules peu saillants, évoquant une cirrhose micro-nodulaire, avec des nodules blanchâtres de 3 à 10 mm de diamètre, centrés par une cavité, répartis dans le parenchyme, non saillants, sous-capsulaires et intra-parenchymateux.
Les voies biliaires sont perméables mais on constate un épaississement de la séreuse vésiculaire et du pédicule hépatique.
Il existe de multiples ganglions blanchâtres de 1 à 2 cm de diamètre au niveau du hile hépatique.
- La tête du pancréas, près de l'ampoule, est le siège de nodules blanchâtres, de ½ cm de diamètre. Le reste du pancréas est normal.
- Le tronc spléno-porto-mésentérique engainé dans la sclérose est perméable.
- La rate pèse 220 g avec aspect de péri-splénite chondroïde diffuse. Elle est fibreuse à la coupe.
- L'estomac semble normal ainsi que le duodénum.
- Le calibre du grêle est diminué. Il y a une rétraction en spicules du bord mésentérique, pas d'atrophie évidente de la muqueuse.
- Le colon a sa séreuse sclérosée, la muqueuse est atrophique, en foyers. Présence de nodules blanchâtres de 2 à 5 mm de diamètre dans le méso-colon ascendant et transverse. Induration au niveau de la valvule de Bauhin et autour de l'appendice. On trouve deux

polypes pédiculés de ½ cm de diamètre, l'un sur le rectum, l'autre sur le sigmoïde.

- Reins et petit bassin : les surrénales sont entourées d'une épaisse coque scléreuse, grise à la coupe. Le rein gauche pèse 130 g et présente une fibrose de la capsule et du tissu péri-rénal. Sa coupe est normale. Le rein droit pèse 70 g. Il est le siège d'une pyélonéphrite. La capsule et le tissu péri-rénal sont également scléreux. Les cavités excrétrices sont distendues et renferment du pus. Le parenchyme est grisâtre de façon diffuse ( abcès disséminés ).

L'uretère droit a une paroi épaisse mais n'est pas dilaté. Sa paroi est apparemment non épaissie mais enserrée dans un tissu scléreux.

- La vessie a une paroi épaisse et une muqueuse congestive.
- L'utérus est de volume normal. Il existe plusieurs nodules blanchâtres dans sa paroi.
- Les trompes sont normales.
- Les ovaires présentent des tumeurs bilatérales de 6 cm de long sur 3 cm de diamètre, dures, bosselées, violacées à la coupe en particulier dans la région centrale.
- Au niveau du rectum, on trouve un polype de ½ cm de diamètre.
- Sur l'aorte abdominale : athérome modéré du 1 er degré.
- La veine cave inférieure est perméable. Les vaisseaux sont engainés dans une gangue scléreuse.
- Les pédicules rénaux sont également entourés de sclérose.
- Thorax : symphyse lâche de la plèvre gauche. Les poumons ont été fixés en totalité et coupés secondairement. Il n'existe pas de lésion macroscopique évidente sauf peut-être une accentuation du tissu conjonctif péri-lobulaire. Le coeur pèse 280 g. L'orifice

tricuspide mesure 10 cm, l'orifice pulmonaire 7 cm, l'orifice aortique 8 cm, l'orifice mitral 9 cm. Les coronaires sont perméables avec de très discrètes lésions athéromateuses. Pas d'épanchement péricardique. Pas de cicatrice d'infarctus.

- L'oesophage est souple. Il existe une sclérose médiastinale.
- Aucune anomalie n'est relevée au niveau du cou.
- Cerveau : tumeur pariéto-temporale gauche très volumineuse, nécrosée.

Constatations histologiques :

- Poumon : on note sur l'ensemble des prélèvements une discrète sclérose interstitielle et surtout la présence d'un grand nombre de cellules tumorales dans les lymphatiques péri-bronchiques.
- Sein : les prélèvements faits sur les deux seins montrent d'une part des lésions de dystrophie avec sclérose interstitielle étendue, présence de quelques kystes développés aux dépens des galactophores et surtout infiltration tumorale par des cellules tantôt indépendantes, tantôt groupées en travées, de taille moyenne à cytoplasme pâle et à noyau peu volumineux.
- Foie : il existe une discrète hépatosidérose ; présence de quelques infiltrats inflammatoires au niveau des espaces portes.
- Vésicule : sa paroi est scléreuse et renferme un très grand nombre de cellules tumorales, le plus souvent indépendantes, accompagnées d'une sclérose massive.
- Tube digestif : de nombreux prélèvements ont été faits au niveau de la langue, de l'oesophage, de l'estomac, du grêle, de l'appendice et du colon. Il n'y a pas de modification de la muqueuse, en dehors de la présence au niveau du colon d'un polype bien différen-

-cié sans caractère suspect. La sous-muqueuse est partout d'épaisseur normale, sans aucune sclérose. La musculeuse présente également une morphologie normale et ne présente nulle part les lésions souvent rencontrées dans ce type d'affection. Par contre, il existe sur la plupart des prélèvements et en particulier au niveau du colon et de l'appendice une dissémination métastatique dans la graisse sous-séreuse se traduisant par un essaimage de cellules isolées entre les adipocytes.

- Coeur : le muscle cardiaque est de morphologie normale mais il existe dans le péricarde viscéral une infiltration du tissu adipeux par des éléments tumoraux.

- Pancréas : le parenchyme pancréatique lui-même est normal mais les ganglions situés au voisinage sont le siège d'un envahissement tumoral.

- Rate : il existe une dissémination métastatique diffuse de tout le parenchyme splénique.

- Os : plusieurs prélèvements ont été faits sur les vertébres. Tous montrent des métastases très diffuses au niveau desquelles le tissu osseux est en voie de résorption.

- Vessie : on retrouve également au niveau de la vessie une infiltration tumorale massive de toute la paroi, sans ulcération de la muqueuse.

- Utérus, trompes et ovaires : l'utérus est fibreux, les trompes ont une paroi conservée et en particulier ne présentent aucune sclérose. On note cependant en périphérie de la trompe, dans le péritoine, et surtout au niveau de l'ovaire une importante diffusion tumorale métastatique.

- Rein : au niveau de la corticale, présence de quelques glomérules scléro-hyalins, en pain à cacheter, et la plupart d'entre-eux apparaissent de morphologie normale. Il existe également quelques foyers de sclérose interstitielle avec des infiltrats de cellules polymorphes. On note en outre, au niveau du rein droit, sur l'un des prélèvements, une infiltration interstitielle par des cellules tumorales. Les vaisseaux de toute taille sont de morphologie normale et ne présentent aucune sclérose notable. La capsule est épaissie et l'on retrouve dans la graisse péri-rénale de très nombreuses cellules tumorales indépendantes ou en travées.

- Peau : plusieurs prélèvements sont pratiqués dans différents endroits. L'aspect est assez variable selon les prélèvements, mais on note dans l'ensemble une importante atrophie épidermique avec une basale variable mais souvent rectiligne, avec un effacement pratiquement total des crêtes épidermiques et des papilles dermiques. On retrouve une très importante sclérose hypodermique et dermique avec un derme d'épaisseur moyenne mais très scléreux avec des trousseaux de collagène épais, parallèles à la surface ; cette sclérose est toujours infiltrée d'éléments tumoraux métastatiques indépendants qui jouent sans doute un rôle dans l'induration de cette peau. Les follicules pilo-sébacés sont rares mais les glandes sudoripares sont retrouvées avec une bonne fréquence. Les vaisseaux ne présentent aucune altération pariétale.

- Muscle strié : les fibres elles-mêmes sont sensiblement normales mais il existe au niveau du tissu interstitiel une infiltration tumorale par des éléments indépendants. On ne retrouve ni réaction inflammatoire notable, ni altération vasculaire.

/

- Examen de l'encéphale : très volumineuse métastase temporo-pariétale gauche, hémorragique et nécrotique, responsable d'un engagement sous la faux cingulaire. Engagement temporal gauche de la cinquième circonvolution temporale. Très important oedème de l'hémisphère droit.
- Les prélèvements faits sur la thyroïde et la synoviale n'ont montré aucune lésion notable.

Au total, cette malade montre l'évolution d'une sclérodermie généralisée sans atteinte digestive ni pulmonaire notable, et d'un carcinome glandulaire peu différencié bilatéral des seins avec dissémination métastatique très diffuse. Le décès est consécutif à un engagement cérébral lié lui-même à une volumineuse métastase cérébrale gauche. L'évolution de la sclérodermie et du cancer semble parallèle. La sclérodermie paraît d'évolution rapide puisque l'aspect de la peau n'était pas notifié vingt mois auparavant. En outre au cours de cette seconde hospitalisation, on a constaté l'accentuation de l'infiltration sclérodermique, particulièrement au niveau du visage qui se fige, des lèvres qui s'amincissent, des plis radiés plus marqués, des joues tendues et de la protusion de la langue qui se limite.

ETUDE DES DIFFERENTS CAS D'ASSOCIATIONS D'UNE SCLERODERMIE

ET D'UN CANCER DEJA DECRITS.

Nous avons retrouvé dans la littérature 36 cas d'association sclérodermie et cancer ( sans compter les cas cités par CURTIS qui n'en précise pas le nombre ). Certains ne sont que cités, d'autres comportent une description clinique et anatomopathologique.

Ces observations sont brièvement résumées ici selon une triple classification :

- 1°) Les sclérodermies d'évolution parallèle ou survenant après un cancer.
- 2°) Les sclérodermies précédant un cancer.
- 3°) Les slérodermies ne pouvant être rattachées à ce classement.

# LES SCLERODERMIES D'EVOLUTION PARALLELE OU SURVENANT APRES UN CANCER

Observation N°1

R.P.D. NETO
A. STEINBERG
S. KRON
R. RACHMAN

Femme de 45 ans hospitalisée le 20.0I.I965. Jusqu'en juillet I964, l'état de santé de la malade est satisfaisant. Puis elle constate un enraidissement des doigts et un gonflement des articulations qui se développe conjointement à des douleurs musculaires des extrémités. Des diurétiques et une corticothérapie améliorent partiellement I'état de la malade

En septembre I964, le gonflement s'est étendu à tout le bras gauche et le sein gauche est devenu dur et atrophique. La peau, à la partie antérieure du thorax et sur les deux bras est épaisse et parcheminée. Des phénomènes de Raynaud apparaissent aux mains.

L'examen physique à l'entrée révèle un bon état général. La peau de la paroi thoracique antérieure gauche, du bras gauche et des deux mains est brillante, sans élasticité et parcheminée. La raideur et le manque de mobilité des doigts se sont manifestés particulièrement à la main gauche. Le sein gauche est atrophié dur comme pierre, et fixé à la paroi thoracique. Des adénopathies cervicales sont retrouvées.

La radiographie pulmonaire est normale.

La mammographie fait suspecter un cancer.

La radiographie des mains montre des décalcifications minimes avec de petites résorptions osseuses.

Le transit oeso-gastro-duodénal est normal.

Les examens biologiques sont normaux à l'exception d'une petite anémie et d'une hyperleucocytose. La vitesse de sédimentation est à 73 à la première heure. Les autres résultats sont : plaquettes 248 000/mm3 ; réticulocytes : 2,2 % ; S.G.O.T. 20 U.I; L.D.H. 420 U.I. ; Protéïnes : 60 g/l ; Albumine 33g/l ; globulines : 27 g/l ; électrophorèse : alpha 1 : 2,8 g/l
alpha 2 : 8,5 g/l
beta : I0,4 g/l
gamma : 16,1 g/l

.../...

calcémie : I00 mg/l ; Phosphorémie : 49 mg/l ; Acide urique : 41mg/l cholestérol : 2,44g/l ; glycémie : Ig/l ; urée sanguine : 0,14g/l T.P. : 98 % ; test au latex et recherche de cellules L.E. négatifs ; 17 cétostéroïdes urinaires : 12,9 mg/24 h ; Gonadotrophine, moins de 5 unités rat/24h.

Une biopsie à l'aiguille du sein gauche révèle un carcinome.

Une biopsie de la peau de la main gauche montre une sclérodermie.

Le 5 février une laparotomie pour ovariectomie bilatérale montre des métastases ovariennes et péritonéales.

Les suites opératoires sont satisfaisantes. Sous traitement le gonflement et la raideur des doigts diminuent et la mobilité revient. La patiente sort le 21 février.

Le 15 mars elle revient à l'hôpital dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigue. Un electrocardiogramme montre un flutter puis une fibrillation. Elle décède d'un arrêt cardiaque.

A l'autopsie : le sein gauche est irrégulier, nodulaire , et rétracté. Dans le quadrant supéro-externe se trouve une masse de 4x5x5 cm. La surface de la coupe montre un tissu grisâtre, dur, finement granulaire, qui est pauvrement circonscrit et infiltré entourant le tissu mammaire. Microscopiquement le tissu tumoral est identique au tissu biopsié à l'aiguille. Il consiste en un réseau de cellules polygonales polymorphiques associées à une importante réaction dermique. Des foyers de cellules métaplasiques indifférenciées sont retrouvés. Des nodules métastatiques semblables à ceux du sein sont retrouvés dans la plèvre, le péricarde et le péritoine. Il y a un épanchement pleural de 600 cc de chaque côté. Le coeur pèse 330g et est d'aspect normal à l'exception d'un fin piqueté grisâtre de l'endocarde qui microscopiquement s'avère être des métastases. Le poumon droit pèse 600g, le gauche 500g. Une dissémination métastatique miliaire recouvre la plèvre. A la coupe du poumon on constate un raffermissement des lobes inférieurs.

Microscopiquement il est noté une fibrose interstitielle et en certain point des alvéoles compressées ou effacées. Dans quelques alvéoles on retrouve des histiocytes. La paroi des artères montre une intimale épaissie oedematiée avec une diminu-

.../...

tion modérée de la lumière. Le foie est congestif mais non métastatique. Le rein droit pèse 200g, le gauche 160g. Quelques glomérules montrent un épaississement de leur paroi, sans signe inflammatoire; on ne retrouve pas de "réseau fibrinoïde". Les mêmes modifications des artères sont retrouvées au niveau des poumons. La paroi oesophagienne est épaisse ; microscopiquement il existe un épaississement fibreux mucoïde avec une atrophie des muscles sous-jacents. Les ovaires d'aspect externe normal, de poids normal, présentent microscopiquement de multiples foyers métastatiques. Les cellules sont identiques à celles retrouvées à la biopsie de sein. La biopsie de peau note une perte des crêtes papillaires ; les faisceaux de collagène sous-jacents ont une structure conservée, plus profondément ils sont épaissis et oedematiés . Les annexes pilo-sébacées sont généralement absentes. Il n'existe pas de changement important des vaisseaux, ni d'infiltration inflammatoire.

Le diagnostic anatomopathologique est: cancer du sein gauche avec métastases au sein droit, aux ovaires, au péritoine, à la plèvre, à l'endocarde du ventricule droit associé à une sclérodermie ayant touché l'oesophage, les poumons, la peau.

OBSERVATION N° 2

ASBOE
HANSEN

Homme de 75 ans, presque sourd, traité depuis 5 ans par Réserpine pour une hypertension modérée.

Deux ans avant l'hospitalisation la peau du visage est devenue rouge foncée.

Les cinq derniers mois sont apparus des épisodes de constipation-diarrhée.

A l'admission les joues, le menton, les oreilles, la partie supérieure du thorax sont rouges, cyanotiques avec des télangiectasies. Le foie atteint l'ombilic.

Devant l'oedème des membres inférieurs, le diagnostic d'insuffisance ventriculaire droite est porté. Les pouls périphé-

.../...

riques fémoraux et poplités sont retrouvés mais pas les pouls pédieux.

En outre la peau des extrémités inférieures des jambes et des pieds montrent des modifications sclérodermiques.

A l'hôpital l'état général se détériore et le malade décède deux mois après son admission.

Une biopsie de peau pratiquée à la jambe droite pendant l'hospitalisation montre que : l'épiderme est atrophique ; les fibres conjonctives sont épaissies, les faisceaux de collagène sont épais et rectilignes, la structure fibrillaire est restreinte et il eixste une certaine homogénéïsation ainsi qu'un oedème diffus. La substance fondamentale montre une légère métachromasie au bleu de Toluidine. Dans des zones éparses l'oedème est mucineux. Il n'existe pas de modifications fibrinoïdes de la substance extra-cellulaire. La paroi des vaisseaux est épaissie et entourée de lymphocytes dont certains montrent un degré variable de granulations. Les glandes sudoripares sont enchassées directement dans un tissu fibreux dense. Il existe une fragmentation et une dégénérescence des fibres élastiques.

A l'autopsie : deux tumeurs carcinoïdes iléales avec métastases hépatiques et envahissement des ganglions mésentériques sont trouvés

OBSERVATION N°3

L. FORMAN
H ATKINS

Madame IC..... 52 ans présente en juillet I957 une alternance constipation diarrhée. Trois mois plus tard on constate au niveau des mains des signes cliniques d'une sclérodermie qui va s'étendre rapidement à d'autres territoires cutanés. Aucune manifestation clinique d'atteinte viscérale n'est relevée. Il n'existe pas de diminution de la force musculaire.

On l'opère en février I958 d'un adéno-carcinome du rectum.

.../...

Pendant l'hospitalisation, deux biopsies cutanées sont pratiquées.

- au niveau de l'avant-bras :

l'épiderme montre une pigmentation de la couche basale. Par place il existe un degré de papillomatose et d'acanthose rappelant "l'acanthosis nigricans". Le derme est plus épaissi ; la moitié supérieure est oedémateuse, les fibres collagènes sont désagrégées . Les fibres du derme profond sont épaissies et étroitement rapprochées quelques vaisseaux sont bourrés de lymphocytes. Le tissu élastique est bien conservé.

- au niveau de la peau du cou :

l'oedème et la désagrégation du collagène sont marqués sur une bande juste en dessous de l'épiderme ; ailleurs les faisceaux du collagène sont épais et étroitement rapprochés. Les fibres élastiques sont bien conservées.

OBSERVATION N° 4

A. KESSINGER
M. LEMON
J.F. FOLEY

- I964 : ablation du sein droit pour adénocarcinome
- I970 : récidive du cancer près du lieu de mammectomie qui entraîne une réintervention.

Découverte de métastases osseuses vertébrales.

- I971 : la malade se plaint d'une dysphagie. Il existe une anorexie, une asthénie, un amaigrissement. Aucune localisation évidente de cancer n'est retrouvée. Par contre on constate au niveau de l'avant-bras droit un tégument oedématié et épaissi ainsi qu'au niveau des pieds et des jambes.
- une biopsie cutanée montre une fibrose et une dégénérescence du derme supérieur qui fait conclure à une sclérodermie.
- une biopsie musculaire est normale.

La malade décède le 14.05.I971 d'une insuffisance cardiaque irréversible.

.../...

A l'autopsie des métastases adénocarcinomateuses sont trouvées dans les poumons et la médullo-surrénale.

L'aspect du segment inférieur de l'oesophage est macroscopiquement caractéristique d'une sclérodermie mais aucun tissu n'est prélevé pour l'étude microscopique.

OBSERVATION N°5

M.P. LIPMAN
J.N. TOBER

Femme de 52 ans opérée d'un adénocarcinome du rectum.

Cinq mois après environ, apparition d'un oedème généralisé, dur, douloureux, ne prenant pas le godet avec la perception dans toute la surface de la peau de nombreux nodules fermes de I à 2 centimètres de diamètre.

- une biopsie de peau montre que :

Dans le derme et le tissu sous -cutané il existe une infiltration extensive de fibrine, de leucocytes et d'éosinophiles autour des vaisseaux.

- une biopsie musculaire montre une inflammation interstitielle du muscle.

L'oedème persiste malgré un traitement et une semaine plus tard on fait une deuxième biopsie.

- Elle montre une séparation du derme et de l'épiderme par l'oedème et des dépôts fibrinoïdes s'accordant avec une sclérodermie aigüe.

Un mois plus tard la peau de tout le corps entre dans une phase scléreuse.

.../...

OBSERVATION N°6

L. KILTON
J.A. GOTTLIEB

Une femme de 44 ans consulte en mai 1970 pour syndrome de Raynaud qui dure depuis un an. Peu de temps après la peau des doigts se modifie et le diagnostic de sclérodermie cutanée est fait. Il apparait à cette époque une dysphagie légère pour laquelle il n'est pas fait de radio. Dix mois plus tard la dysphagie s'étant accentuée un transit oeso-gastro-duodénal met en évidence une masse importante du tiers moyen de l'oesophage qui nécessite l'hospitalisation.

La biopsie de la masse oesophagienne révèle un cancer secondaire qui est inopérable à cause de l'extension médiastinale. Une gastrostomie est pratiquée et un traitement chimiothérapique prescrit.

OBSERVATION N°7

CHRISTIANSON

Après avoir examiné 125 dossiers de patients atteints de sclérodermie généralisée, Christianson a trouvé chez huit d'entre eux (7 femmes et I homme) une association maligne.

La cancer précède la sclérodermie pour une période de 4 mois à 3 ans, chez 4 patients, suit la sclérodermie de 5 mois à 2 ans pour 3 autres et est apparue simultanément à la sclérodermie pour un.

Les lésions malignes sont localisées comme suit :

- sein : 4 patients
- cancer du col, pelvien ou les deux : 2 patients
- cerveau: I patient
- Poumon : I patient, le seul homme de la série.

.../...

OBSERVATION N°8 C.A. FREY

- FREY au cours d'une communication personnelle fait état d'un cas de sclérodermie diagnostiqué trois ans après une mammectomie pour cancer.(cité par NETO)

# LES SCLERODERMIES PRECEDANT UN CANCER .

OBSERVATION N° 9 R. HAENSCH

Homme de 40 ans.

A l'âge de 20 ans les premières modifications cutanées sont apparues sur la malléole tibiale.

Huit ans plus tard elles sont constatées aux points d'appui des coudes, sur les mains, le visage.

A l'exception d'une bronchite à 38 ans, il n'existe aucun antécédent. La peau du visage et du cou est blanche, luisante, lisse et très fine. Elle est parcourue de nombreuses télangiectasies et semble soudée aux os. Les mêmes modifications se retrouvent sur les avant-bras et les mains. Le petit doigt droit avait été amputé, le petit doigt gauche et l'index droit sont paralysés, les autres doigts ont perdus leur souplesse , la dernière phalange est en crochet. Les ongles sont atrophiques, secs, irréguliers, brunâtres. Les doigts de pied sont dans le même état.

Dans cette peau sclérodermique se développe des nodules durs, de la taille d'un pois, dans une région allant de la moitié gauche de la tête jusqu'au milieu de la joue. Quelques uns de ces nodules sont ulcérés et recouverts de croûtes. Ces tumeurs se sont étendues durant cinq mois puis n'ont plus évoluées.

Un nodule du front est biopsié : l'épiderme est raréfié dans la zone de la coupe, les papilles sont par endroit applaties et à certains endroits on a l'impression d'une homogénéïsation des cellules épithéliales ; quelques follicules sont ouverts en entonnoir ; il existe un fort oedème sous-jacent ; les faisceaux de collagène sont épaissis et ont perdu leur coloration normale à l'éosine ; les annexes sont retrouvées en dehors des masses tumorales ; la plus grande partie de la coupe est remplie par un néoplasme à cellules fusiformes.

A certains endroits on a l'impression que les cellules sont comme nouées en filet ; ici et là on trouve dans les masses tumorales des glandes sudoripares et sébacées, par contre on ne

.../...

retrouve pas d'épithélium glandulaire fonctionnel. Il existe de nombreuses mitoses. Une "couronne" de lymphocytes limite cette tumeur. Le tissu conjonctif est jusque là à peu près normal mais on retrouve ici aussi une homogénéïsation. Les fibres élastiques ne sont pas tellement affectées.

Malgré la radiothérapie, le sarcome poursuit son évolution et, deux mois plus tard, on voit apparaître une métastase pulmonaire puis quatre mois plus tard un épanchement pleural bilatéral qui est ponctionné.

Le malade décède cinq mois plus tard.

Anathomopathologie : 1) Sclérodermie progressive
2) carcinome à cellules fusiforme du cuir chevelu et de la région parotidienne
3) Les métastases : dissémination importante au niveau de la plèvre, des poumons, des métastases sont également trouvées dans les ganglions lymphatiques des deux hiles et de l'éperon bronchique ainsi que dans la chaîne ganglionnaire aortique abdominale.
Le foie et la rate contiennent de très nombreuses métastases sarcomateuses.

OBSERVATION N°IO

MILTON
MATZNER
TRACHTMAN

- Femme de 54 ans hospitalisée pour le diagnostic et le traitement d'une dysphagie sévère avec altération sévère de l'état général.

.../...

La maladie débute II ans auparavant par des douleurs vagues et une raideur des doigts et des orteils s'accompagnant d'un phénomène de Raynaud; le diagnostic de sclérodermie est alors posé.

Au fil des ans la sclérodermie cutanée s'accroît. Le coeur et les poumons sont normaux. Aucun trouble gastro-intestinal n'est noté.

En 1959 la malade perçoit une masse le long de la face externe du bras droit, profonde, dure, fixée, insensible; un examen clinique en révèle une autre au niveau de la région cervicale supérieure droite. La biopsie ramène "des fragments de muscle désorganisés et un tissu conjonctif fibreux et dense". Bien que la malade ne présente aucun trouble digestif on complète le bilan par un transit oeso-gastro-duodénal qui montre un oesophage dilaté avec un rétrécissement progressif et un effilement de son extrémité distale.

Quelques mois plus tard, elle ressent une difficulté à la déglutition des aliments, puis une dysphagie.

Après avoir pratiqué un nouveau transit oeso-gastro-duodénal ceci est mis sur le compte d'un choc psychologique. Les signes cliniques vont cependant en s'aggravant.

La malade ne s'alimente plus et un nouvel examen baryté trouve une dilatation considérable de l'oesophage avec un rétrécissement régulier de son extrémité distale. Les essais de dilatation sont des échecs et l'hospitalisation est décidée.

Durant cette hospitalisation deux oesophagoscopies sont pratiquées :

- A la première les parties hautes et moyennes de l'oesophage sont trouvées normales, si ce n'est légèrement pâles , le bas oesophage visualisé apparaît nacré.

- A la seconde les tissus de la jonction cardio-oesophagienne sont trouvés durs comme la pierre au toucher de la sonde chirurgicale.

Devant l'obstruction complète et la perte totale de l'élasticité de la partie basse de l'oesophage une gastro-oesophagectomie est réalisée ainsi qu'un curage ganglionnaire para-oesophagien. L'impression du chirurgien est qu'il s'agit d'un

.../...

cancer de la jonction ce qui est confirmé par l'analyse histologique.

Six mois plus tard la malade décède.

A l'autopsie, les constatations anatomopathologiques sont les suivantes :

I) Cancer épidermoïde de l'oesophage avec métastases au péritoine, au foie, au pancréas, à la surrénale droite, à la vésicule biliaire, au duodénum, à l'intestin grêle, à l'utérus, aux ovaires.

2) Ascite

3) Sclérodermie cutanée

4) Pneumonie bilatérale

5) Péricardite de faible abondance

6) Leïomyome utérin

OBSERVATION N° 11

R.B. JOHNSON
L.S. MONROE

Femme de 60 ans suivie pour une sclérodermie.

Les premières anomalies digestives débutent en I946 avec des épisodes faits de dysphagie et de vomissements.

Sept ans plus tard une période de dysphagie et de vomissements prolongée, conduit au diagnostic de "syndrome de l'artère mésentérique supérieure et à une duodéno-jéjunostomie. Les trois années suivantes la malade est traitée médicalement jusqu'à ce qu'une oesophagoscopie révèle un rétrécissement qui nécessite une dilatation à la bougie.

La recherche de toute malignité effectuée tant radiologiquement que cytologiquement et à plusieurs reprises est jusqu'alors négative.

.../...

En 1961 une constipation opiniâtre rend obligatoire une résection large du colon sigmoïde qui est à l'origine d'une obstruction fonctionnelle.

Les différentes études anatomopathologiques pratiquées sur la peau, l'iléon et le colon sigmoïde sont en accord avec le diagnostic de sclérodermie.

En 1971 la dysphagie augmente progressivement et la radiographie met en évidence une lésion bourgeonnante de l'oesophage moyen.

L'oesophagoscopie montre un nodule blanchâtre, friable, encerclant l'oesophage. L'histologie du produit de la biopsie révèle un adénocanthome. La condition générale de la malade étant satisfaisante, l'intervention chirurgicale est décidée.

Vingt mois plus tard la patiente décède.

L'autopsie confirme le diagnostic endoscopique.

OBSERVATION N° 12 PAUTRIER

Homme de 51 ans qui au cours des années a vu s'installer d'abord une douleur des creux poplités avec modification de la peau qui est devenue dure et scléreuse gênant les mouvements de flexion des jambes. L'affection s'est ensuite étendue aux jambes aux cuisses, au tronc.

La peau est brunâtre, dure, il est impossible d'y former un pli, les poils tombent. Sur le tronc les lésions ne sont pas diffuses mais donnent l'impression de brûlure, puis le bras droit est atteint à son tour, le gauche reste indemne et les lésions demeurent ainsi plusieurs années, puis, petit à petit elles se modifient, la peau s'assouplissant et devenant érythémateuse.

Il ne fait aucun doute que le malade a présenté initialement une grande sclérodermie généralisée et que ce n'est que ces dernières années que la peau s'est progressivement assouplie, atrophiée.

.../...

Il faut noter que chez ce malade la distribution de la dermatite chronique atrophiante généralisée à la totalité des téguments sauf à la face, aux mains, aux pieds, est anormale pour un Pick-Herxheimer.

Il devient dans ces conditions certain que les lésions d'atrophie ont succédé à d'autres lésions, de sclérodermie décrites par le malade.

Nous trouvons du reste encore des reliquats importants de la sclérodermie aux malléoles, aux creux poplités, aux pourtours des mammelons.

Enfin il existe sur le rebord de la malléole interne du pied droit une vaste ulcération polycyclique et syphiloïde qui est biopsiée. Il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire developpé sur une plage de tissu sclérodermique.

OBSERVATION N° 13 WERTHER

Femme de 63 ans qui d'aussi loin qu'elle se souvienne a eu la peau sèche, écailleuse.

A la puberté la peau présente un changement de couleur, les gens lui demandent si elle s'est brulée les bras. Puis peu à peu, les veines sont devenues apparentes.

A 40 ans, pour la première fois, elle voit la peau se couper au niveau des articulations du poignet.

A 62 ans le membre inférieur gauche est amputé pour un cancer de la cuisse.

Lors du dernier examen on constate que le haut de la poitrine, le dos, le ventre sont le siège de taches rougeâtres et de "pellicules". Il n'y a pas de plis à la partie supérieure du thorax et au toucher la peau parait pâteuse ; au bras et au coude elle semble trop large et se laisse facilement tirer. La peau de la cuisse droite est fine, brillante, tendue. Le visage est atteint, de même que les doigts et la paume des mains. La pilosité axillaire a disparu, les sourcils sont clairsemés et il existe une alopécie en couronne.

.../...

Une biopsie de la peau du dos est pratiquée : elle montre un état inflammatoire du tissu conjonctif. L'épiderme n'est pas raréfié (5 à 6 couches épithéliales). Les papilles manquent totalement, l'épiderme et le derme sont séparés par une ligne droite. Il existe une infiltration lymphocytaire qui refoule les fibres élastiques.

Au talon droit se trouve un ulcère de IO x 8 cm qui correspond à la place du carcinome.

Il s'agit donc d'une sclérodermie diffuse extensive qui présente simultanément deux stades : inflammatoire au tronc et atrophique aux extrémités. Les modifications des bras laissent penser à une "acrodermie atrophicans" qui peut apparaître en même temps que la sclérodermie.

OBSERVATION N° 14 CURTH

Femme de 48 ans ayant subi une hystérectomie en I938 avec, 14 ans plus tard, apparition d'un cancer épidermoïde du col restant, puis généralisation du cancer.

Une sclérodermie localisée a lentement progressée depuis I944

OBSERVATION N° 15 D'ANGELO

D'ANGELO rapporte sans le décrire un adéno-cancer du colon apparu des années après la sclérodermie.

.../...

LES SCLERODERMIES NE POUVANT ETRE RATTACHEES A CE CLASSEMENT .

OBSERVATION N° 16

J. ROGE
Ph. DELARIVIERRE
H. DURAND
Mme L. BESANCON-LAJEUNESS

Monsieur L.... 57 ans est admis à l'hôpital dans un état cachectique pour un cancer gastrique.

Une intervention exploratrice révèle la présence de métastases hépatiques et un bilan radiologique celle de métastases vertébrales.

Quatre ans auparavant il est apparu sur les cuisses des lésions cutanées particulières pour lesquelles on a porté le diagnostic de sclérodermie en plaque.

Une biopsie de l'une de ces plaques a été effectuée : le fragment prélevé sur lequel on ne voit pas de revêtement superficiel épidermique, est formé de tissu fibro-hyalin composé de fibres collagènes denses et parsemé de quelques infiltrats cellulaires lymphocytaires et fibroblastiques ; ces infiltrats de petite taille sont tantôt isolés, tantôt developpés au contact de formations tubulaires, séquelles d'éléments glandulaires annexiels atrophiques.

Le malade décède 15 jours après son admission.

La vérification met en évidence sur l'estomac une tumeur infiltrante de la région cardio-tubérositaire qui remonte légèrement sur l'oesophage ; elle montre en outre des métastases sur le foie, le pancréas, les surrénales et sur les ganglions coeliaques, juxta-aortiques et médiastinaux.

Sur le plan histologique la tumeur gastrique se présente sous l'aspect d'un adénocarcinome peu différencié et très invasif qui apparaît parsemé de nombreuses micro-calcifications ; au contact même de la tumeur la paroi gastrique présente une sclérose assez notable de la sous-muqueuse au milieu de laquelle se voient quelques infiltrats cellulaires à cellules rondes. On retrouve une structure tumorale assez semblable à celle du foyer primitif au niveau des différentes métastases ainsi que sur un fragment osseux prélevé sur la première vertébre lombaire. A noter la présence, sur le péricarde, de petits infiltrats cellulaires péri-vasculaires accompagnés de micro-calcifications qui suggèrent l'éventualité

.../...

d'une sclérodermie extensive dont il existe des formes de passage avec la sclérodermie circonscrite.

OBSERVATION N° 17 SCHNACK
STEFENELLI

Femme de 53 ans hospitalisée pour un plasmocytome.

Jusqu'en 1945, il n'existe aucun antécédent, puis la malade commence à maigrir et présente des douleurs aux doigts, aux coudes, aux épaules. Les doigts deviennent enflés mais les articulations restent normales. La peau est lisse, pâle, difficile à pincer. A différents endroits des aisselles se forment des nodules de la taille d'un noyau de cerise, durs.

En 1951-1952 la patiente présente des pneumopathies sans complications. Elle maigrit toujours, la force musculaire diminue. La langue devient épaisse et rend la parole malhabile. Il existe une dysphagie. On remarque que les plis du visage s'effacent, l'ouverture de la bouche se rétrécit, les paupières s'alourdissent.

En peu de temps les dents et les cheveux tombent. Les doigts s'effilent et la peau semble collée en doigt de gant, épaisse.

Début 1953 des douleurs osseuses insupportables, localisées au crâne, à la machoire, à la partie supérieure du bras font leur apparition. Une ponction sternale conduit au diagnostic de plasmocytome et à l'hospitalisation.

La malade décède d'une broncho-pneumopathie en décembre 195

A l'autopsie :

- Pneumonie lobaire des deux poumons.
- Coeur de taille normale
- Oesophage dilaté, dur.
- Paroi rectale dure, épaissie.
- Absence de foyer osseux remarquable

.../...

- Peau du ventre dure, épaissie par endroit.

Histologiquement l'épiderme et le tissu conjonctif sous-cutané montrent des modifications typiques des sclérodermies.

OBSERVATION N° 18

H.W. BARBER
L. FORMAN

FORMAN rapporte avoir observé avec BARBER une sclérodermie généralisée associée à un cancer des ovaires.

OBSERVATION N° 19

BENNETT
BLUESTONE
HOLT
BYWATERS

Font état de deux patients porteurs d'un cancer de l'estomac au cours d'une étude de la survie dans la sclérodermie.

OBSERVATION N° 20

A.C. CURTIS
M.D. HOYT
C. BLAYLOCK
R. HARRELL
A. ARBOR
MICH

Font état de plusieurs cas personnels d'association cancer-sclérodermie et lupus érythémateux.

.../...

OBSERVATION N° 21 — DUVERNE, PRUNIERAS

Epithélioma spinocellulaire du membre inférieur au cours d'une sclérodermie associée à une maladie de Pick-Herxheimer chez un homme de 67 ans. (cas cité par PERNOD et SORS mais non retrouvé).

OBSERVATION N° 22 — W.N. PIPER, E.B. HELWIG

Sur 31 nécropsies de malades atteints de sclérodermie généralisée, PIPPER et HELWIG trouvent deux patients qui ont un cancer associé.

L'un a un épithélioma squameux de la cuisse apparu 7 ans avant la sclérodermie.

Le deuxième a un angiosarcome du front apparu 12 ans après la sclérodermie.

OBSERVATION N° 23 — RUBIN

RUBIN fait état de 3 cas de sclérodermie associés à :
- un carcinome squameux de la main chez un homme de 52 ans.
- une tumeur du plancher de la bouche
- un fibrosarcome du membre supérieur gauche avec métastases généralisées chez un homme de 41 ans.
(cité par PERNOD et SORS mais non retrouvé).

.../...

OBSERVATION N° 24

TALBOT
FERRANDIS

Ils font état d'un cortico-surrénalome associé à une sclérodermie. (cas rapporté par GODEAU mais non retrouvé).

OBSERVATION N° 25

J. ZATUCHNI
W. CAMPBELL
C. ZARAFONETIS

ZATUCHNI, CAMPBELL, ZARAFONETIS, observent sur une série de 39 individus porteurs d'une sclérodermie, 3 cancers additionnels.

- Deux femmes ont un cancer du sein
- Un homme a un fibrosarcome hautement indifférencié et largement disséminé.

| Organe | nombre de | Auteurs | Sclérodermie avant cancer | Sclérodermie parallèle ou après cancer | non classés |
|---|---|---|---|---|---|
| oesophage | 3 | Johnson | 1 | | |
| | | Kilton | | 1 | |
| | | Milton | 1 | | |
| estomac | 5 | Bennett | | | 2 |
| | | Rogé | | | 1 |
| Intestin | 1 | Asboë-Hansen | | 1 | |
| colon | 1 | D'Angelo | 1 | | |
| rectum | 2 | Forman-Atkins | | 1 | |
| | | Lipman-Tober | | 1 | |
| seins | 9 | Christianson | | | 4 |
| | | Frey | | 1 | |
| | | Kessinger | | 1 | |
| | | Neto | | 1 | |
| | | Zatuchni | | | 2 |
| utérus ou pelvien | 3 | Christianson | | | 2 |
| | | Curth | 1 | | |
| ovaires | 1 | Barber-Forman | | | 1 |
| cortico-surrénale | 1 | Talbot | | | 1 |
| vaisseaux | 1 | Piper-Helwig | | | 1 |
| cerveau | 1 | Christianson | | | 1 |
| sang | 1 | Schanck-Stefenelli | | | 1 |
| peau | 6 | Duverne-Prunieras | | | 1 |
| | | Haensch | 1 | | |
| | | Pautrier | 1 | | |
| | | Piper-Helwig | | | 1 |
| | | Rubin | | | 1 |
| | | Werther | 1 | | |
| non précisé | 3 | | | | |
| TOTAL | 36 cas | | | | |

| Sclérodermie d'évolution parallèle ou survenant après un cancer | sclérodermie précédent un cancer | non classés |
|---|---|---|
| Asböe-Hansen<br>tumeur carcinoïde iléale | Curth<br>cancer épidermoïde sur col restant | Barber-Forman<br>cancer des ovaires |
| Christianson<br>5 cas non précisés | D'Angelo<br>adéno-cancer du colon | Bennett<br>cancer de l'estomac<br>2 cas |
| Forman-Atkins<br>adéno-carcinome du rectum | Haensch<br>sarcome cutané à cellules fusiformes | Curtis<br>plusieurs cas non précisés |
| Frey<br>1 cancer du sein | Johnson<br>cancer de l'oesophage | Piper-Helwig<br>épithélioma squameux de la cuisse<br>angiosarcome du front |
| Kessinger<br>1 cancer du sein | Milton<br>cancer de l'oesophage | Duverne-Prunieras<br>épithélioma spino-cellulaire |
| Kilton<br>cancer secondaire de | Pautrier<br>épithélioma spino- | Rogé<br>cancer gastrique |
| Lipman-Tober<br>adéno-carcinome du rectum | Werther<br>carcinome cutané de type histologique non précisé | Rubin<br>carcinome squameux de la main<br>tumeur du plancher de la bouche<br>fibrosarcome du M.S. gauche |
| Neto<br>cancer du sein | | Schnack-Stefenelli<br>plasmocytose |
| | | Talbot<br>cortico-surrénalome |
| | | Zatuchni<br>2 cancers du sein<br>1 fibrosarcome |

| AUTEUR | Localisation du cancer | apparition du cancer par rapport à la sclérodermie | variété histologique | âge | Nbre |
|---|---|---|---|---|---|
| Asboë-Hansen | iléon | avant | adéno-cancer | | 1 |
| Barber-Forman | ovaires | ? | | | 1 |
| Bennett | estomac | ? | | | 1 |
| Christianson | cerveau | | | | 1 |
| | sein | | | | 4 7 |
| | utérus | | | | 2 |
| Curth | | avant | cancer épidermoïde | 48 | 1 |
| Curtis | fait état de | plusieurs cas | sans les décrire | | |
| D'Angélo | colon | après | adéno-cancer | | 1 |
| Duverne et Prunieras | peau | ? | | | 1 |
| Forman Atkins | rectum | avant | adéno-cancer | 52 | 1 |
| Frey | sein | après | | | 1 |
| Haensch | peau | avant | sarcome à cellules fusiformes | 40 | 1 |
| Johnson | oesophage | avant | | | 1 |
| Kessinger | sein | avant | adéno-cancer | | 1 |
| Kilton | oesophage | ? | | 44 | 1 |
| Lipman-Tober | rectum | avant | adéno-cancer | 52 | 1 |
| Milton-Matzner | oesophage | après | épidermoïde | 54 | 1 |
| Neto | sein | après | | | 1 |
| Pautrier | peau | | épithélioma spino cellulaire | 51 | 1 |
| Piper-Helwig | peau | avant | épithélioma squameux | | 2 |
| | vaisseaux | après | angio-sarcome | | |
| Rogé | estomac | après | adéno-cancer | 57 | 1 |
| Rubin | peau | | carc. squameux de la main | | 3 |
| | | | tumeur du plancher de la bouche | | |
| | | | fibrosarcome | | |
| Snack et Stefenelli | sang | | plasmocytome | 53 | 1 |
| Talbot | surrénale | | cortico-surrénalome | | 1 |
| Werther | peau | | type non précisé | 63 | 1 |
| Zatuchni | sein | | carcinome du sein | | 2 |
| | | | fibrosarcome | | |

# LES CARACTERISTIQUES DE LA SCLERODERMIE PROGRESSIVE

La sclérodermie progressive est principalement caractérisée par une sclérose cutanée ayant tendance à s'étendre et s'accompagnant souvent d'une sclérose viscérale.

La première description semble due à un médecin napolitain Carlo CURZIO en 1753 . OSLER dès I892 reconnait l'extension aux viscères, mais il faut attendre des travaux récents pour attirer l'attention sur l'importance des lésions vasculaires.

De la sclérodermie on peut retenir qu'elle est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, que l'âge moyen de diagnostic se fait vers quarante cinq ans et que l'on ne connait pas de cause déclenchante.

Cliniquement elle se caractérise par une sclérose cutanée et viscérale.

La sclérose cutanée

Elle commence presque toujours aux doigts et peut-être précédée d'un stade oedémateux, avec des doigts boudinés. Lorsque l'acrosclérose est constituée, les doigts sont minces, effilés. La peau est lisse, sèche, sans poils, les plis sont effacés. Les ongles sont altérés et on retrouve fréquemment des ulcérations aux extrémités des doigts. La main devient malhabile, les doigts "se fixent en flexion".

Au visage, la sclérose amincit les lèvres qui sont sillonnées de plis radiés.

L'ouverture de la bouche est limitée : le nez est effilé, les narines rétrécies. La peau est plaquée aux pommettes ; les rides frontales ont disparu ; les oreilles sont durcies ; le cuir chevelu peut être atteint, aboutissant à une chûte des cheveux. Tout ceci contribue à former un masque sec, figé, faisant ressembler le malade à une figurine de cire.

Au tronc, la sclérose cutanée touche généralement la face antérieure de la poitrine pour atteindre ensuite le dos et l'abdomen, cuirassant le malade.

.../...

L'atteinte du cou limite la mobilité cervicale.

Les ceintures scapulaire et pelvienne sont peu touchées.

Les membres inférieurs voient la sclérose débuter aux pieds pour s'étendre de façon ascendante.

On retrouve fréquemment un syndrome de Raynaud qui peut ne pas être localisé uniquement aux doigts mais intéresser également les orteils, le nez, les oreilles, voire la langue.

Au stade avancé de la sclérose cutanée on observe une dyspigmentation.

Des dépôts calciques peuvent se former dans la peau, électivement aux doigts.

La Sclérose Viscérale

Le problème majeur de la sclérodermie est d'en faire un bilan car c'est le plus souvent de ces atteintes viscérales que dépend l'avenir du malade.

L'atteinte oesophagienne est très fréquente puisque les statistiques de la Mayo-Clinic ( 48 ) la mentionne dans 2/3 des cas. Le symptôme principal en est la dysphagie qui peut être précédée d'une sensation de plénitude rétro-sternale. Elle gêne d'abord la déglutition des solides puis celle des liquides contraignant le malade à réduire son alimentation. Le transit oesophagien ou mieux l'étude radiocinématographique (2) montrera d'abord une diminution et un ralentissement des mouvements péristaltiques puis une suppression. Cette atteinte peut toucher le sphincter oesophago-gastrique et être alors génératrice d'un reflux.

L'estomac est rarement touché, mais il n'en est pas de même des atteintes intestinales ( II ) qui au maximum peuvent donner un tableau d'occlusion, ou encore se manifester par un syndrome de malabsorption. Le plus souvent l'hypopéristaltisme et la dilatation intestinale se manifesteront par des douleurs péri-ombilicales, un ballonnement, des nausées, des vomissements, de la constipation ou des alternances constipation-diarrhée.

.../...

L'atteinte pulmonaire ( 41 ) est fréquente mais sa traduction clinique tardive. Elle se traduit alors par une cyanose, de la dyspnée, de la toux. Sur les radiographies pulmonaires on constatera à un stade avancé de la maladie des images de fibrose interstitielle mais l'examen de choix est l'exploration fonctionnelle respiratoire qui mettra en évidence précocement l'insuffisance respiratoire de type restrictif pur, avec diminution de la capacité vitale, du volume de réserve inspiratoire et une augmentation du volume résiduel. La capacité de diffusion gazeuse est constamment abaissée.

L'atteinte cardiaque est diversement estimée ( 16 ). Une insuffisance ventriculaire droite peut-être la conséquence d'une hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans fibrose interstitielle diffuse.

Une insuffisance ventriculaire gauche puis globale, peut provenir de l'hypertension artérielle maligne résultant de la néphropathie sclérodermique.

L'electrocardiogramme peut montrer une tachycardie, un microvoltage, des extra-systoles ventriculaires.... mais la plus commune est une modification de S T ou de T.

L'atteinte rénale ( 15 ) reste longtemps muette. Les premiers signes cliniques apparaissent de façon brutale et l'évolution est inéluctable le malade décédant dans un tableau d'insuffisance rénale irréversible associée à une hypertension maligne.

Il peut exister d'autres atteintes : hépatique, glandulaire, neurologique, ostéo-articulaire, musculaire dont les conséquances sont de moindre importance.

Biologiquement ( 30 ) on trouve des signes d'inflammation avec une augmentation de la vitesse de sédimentation constante ; une anémie modérée normo ou microcytaire est parfois notée. Il peut y avoir une discrète hyperleucocytose avec exceptionnellement une éosinophilie.

.../...

L'hypergammaglobulinémie est présente dans I/4 des cas mais reste discrète et porte surtout sur les IgG. L'augmentation des alpha 1 globulines se retrouve une fois sur deux.

Waaler-Rose et test au Latex sont positifs dans 35 % des cas, et la recherche de cellules L.E. en dehors de la maladie lupique dans I,3 %.

Enfin, il apparait qu'une fois sur cinq il existe une anomalie du caryotype (étude effectuée sur culture de lymphocytes sanguins à l'instant de la métaphase).

Notons pour terminer que les urines des sujets atteints de sclérodermie contiennent souvent des métabolites anormaux du tryptophane.

La biopsie cutanée de la pulpe digitale ( 22 ) , faite de façc suffisamment profonde pour intéresser la région des anastomoses artério-veineuses présente une valeur diagnostique certaine. Elle met en évidence un épaississement du derme lié à l'augmentation du nombre des fibres collagènes. Elles sont plus épaisses que normalement et ont tendance à se disposer parallèlement à la surface. Elles prennent un aspect homogène hyalinisé. La sclérose gagne souvent l'hypoderme qui est transformé en un tissu fibreux continuant le derme et le fixant aux plans profonds. Les glandes sudoripares, les follicules pileux, englobés par la fibrose, s'atrophient puis deviennent de plus en plus rares, pour enfin disparaître. Des infiltrats lymphoplasmocytaires à disposition vasculaire sont parfois visibles dans le derme.

Les petites artères et les artérioles sont le siège de lésions assez univoques. On trouve un épaississement important et concentrique de l'intima par une substance mucoïde, pouvant devenir des mailles.

Cet épaississement initial réduit de façon importante la lumière de l'artériole pouvant même la faire disparaitre. La substance mucoïde peut évoluer vers la hyalinisation. La média peut être le siège d'une hypertrophie fibreuse concentrique qui épaissit encore les vaisseaux. On peut parfois noter des lésions de nécrose fibrinoïde de l'intima ou de la média, en général parcellaires.

L'épiderme est aminci, sa couche basale devient presque rectiligne par effacement des crêtes épidermiques.

.../...

L'évolution de la sclérodermie s'étend sur de nombreuses années, pendant lesquelles l'aggravation de la maladie peut être entrecoupée de périodes de stabilisation voire de rémission. En général, l'atteinte débute aux doigts, avec un phénomène de Raynaud pour gagner ensuite les mains, les avant-bras, le tronc, le visage.

Dès les premiers signes le radiocinéma révèle une atteinte oesophagienne, et la diffusion alvéolo-capillaire des gaz est abaissée témoignant d'une atteinte pulmonaire. La répercussion clinique de l'atteinte des autres organes peut se faire sentir à n'importe quel moment de l'évolution. La mort pourra être causée par une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, une malabsorption intestinale, une infection intercurrente...

Le pronostic sera porté en fonction de ;

- l'insuffisance rénale fatale en quelques mois
- l'atteinte cardiaque avec une décompensation possible à n'importe quel moment
- l'atteinte pulmonaire où la survie à 5 ans est de 45 %
- l'atteinte intestinale, souvent mortelle en 3 ans.

De nombreuses associations ont été rapportées au cours de la maladie sclérodermique :

## A - SCLERODERMIE ET TROUBLES DU METABOLISME

1) Sclérodermie et calcinose ( 34 ), décrit au début du siècle par THIBIERGE-WEISSENBACH qui peut revêtir deux aspects :

- soit des calcinoses localisées avec des amas de concrétions juxta-articulaires ,dures, indolores, recouverts par une peau légèrement amincie. L'ouverture à la peau de ces concrétions laisse sourdre une boue crayeuse.
- soit la calcinose généralisée, exceptionnelle, où le tissu sous-cutané est truffé de petites concrétions calcaires.

2) Sclérodermie et silicose où de nombreuses études tant françaises (BRUN) ( 5 ) qu'américaines (RODNAN) ( 37 ) ont confirmé cette association.

.../...

3) sclérodermie et porphyries cutanées (de GRACIANSKY) ( 13 - 14 ) ,(THIVOLET 1968) ( 47 ) .

4) Sclérodermie et anomalies du métabolisme du tryptophane (PRICE 1967) ( 36 )

5) sclérodermie et diabète étudié par FLEISCHMAIER ( 17 )

6) sclérodermie et autres maladies du collagène

on retrouve de multiples associations avec :

un lupus érythémateux aigu disséminé

une dermatomyosite

une polyarthrite rhumatoïde...

## B - ASSOCIATION SCLERODERMIE ET CANCER

L'association sclérodermie et cancer enfin qui pose le problème des dermatoses et cancers profonds. Ces dermatoses peuvent survenir à des moments variables de l'évolution du cancer, et dans un certain nombre de cas avant que le cancer ne soit connu. Parmi les manifestations dermiques dues à des troubles du collagène une affection a des rapports indiscutables avec le cancer, il s'agit de la dermatomyosite.

La slérodermie est beaucoup plus rarement associée à un cancer profond.

# MANIFESTATIONS DERMIQUES AU COURS DES CANCERS

DERMATOMYOSITE ET CANCER

Une affection de ce groupe a une place privilégiée : la dermatomyosite.

Depuis la première observation de STERTZ ( 45 ) en 1916 (cancer gastrique) puis celle de BEZECNY ( 4 ) en 1935 qui signala l'amélioration du syndrome cutanéo-musculaire après une cure chirurgicale, les observations se sont multipliées. Dans les premières années de l'histoire de cette association on a cru à une coïncidence mais la multiplication des observations a fait reconnaitre un lien de causalité entre dermatomyosite et cancer.

La dermatomyosite qui ne semble pas réaliser un syndrome particulièrement individualisable se résume à ces lésions cutanées érythémateuses et oedémateuses, à une atteinte atrophiante musculaire ainsi qu'à une altération parenchymateuse et interstitielle. A l'inverse des autres collagénoses l'atteinte viscérale est souvent latente.

Cependant l'attention a été attirée par la relative fréquence de l'association d'une dermatomyosite à un processus tumoral malin.

Le cancer associé dans la majorité des cas succède à la dermatomyosite (58 cas de WILLIANS(49) - 47 étaient atteints de leur affection cutanée lorsque le cancer fut découvert).

Ce cancer revêt cinq localisations fréquentes : cancer gastrique, cancer du sein, cancer bronchique, cancer de l'ovaire, lymphome.

Existe t-il une interdépendance de cette association ? De nombreuses hypothèses ont été émises mais aucune ne parait satisfaisante et il semble impossible de dire actuellement si celui-ci est la cause de celui-là. Par contre on peut, comme le font BESANCON LAMOTTE ( 25 ) , penser que le cancer est une affection de longue évolution dont le malade est sans doute porteur depuis plusieurs années lorsque la tumeur se révèle. On peut donc penser que le cancer préexiste à la localisation cutanée, c'est pourquoi il est une règle absolue de rechercher par tous les moyens d'investigation un cancer latent chez un sujet porteur d'une dermatomyosite. Mais,

.../...

les manifestations cutanées ou mésenchymateuses compliquant des cancers viscéraux débordent largement le cadre de la dermatomyosite : acanthosis nigricans compliquant un cancer de l'estomac, zona au cours des néoplasies, ostéoartropathie hypertrophiante pneumique des suppurations thoraciques, thrombophlébites migratrices des cancers digestifs. L'ensemble de ces faits a conduit à la conception générale de manifestations para-néoplasiques. Ainsi l'association dermatomyosite et cancer apparait individualisée comme telle.

Différents travaux ont tenté de préciser un mécanisme possible de l'atteinte cutanéo-musculaire sans y parvenir et l'on est ramené à la conception générale actuelle des maladies du collagène traduisant un conflit immunitaire.

## SCLERODERMIE ET CANCER

### A) Association sclérodermie et cancer du poumon

Parmi les associations de sclérodermies et de cancer, le cancer du poumon occupe une place tout à fait particulière.

ZATUCHNI ( 51 ) (1953) porta à l'index cette association .

Depuis sa fréquence parait exclure pour la plupart des auteurs (PERNOD, SORS ( 33 ) ; SEIGNON ( 44 ) ; GODEAU ( 20) une rencontre fortuite et semble constituer une entité anatomo-clinique certaine.

On peut retenir de cette association qu'elle se retrouve avec une très nette prépondérance chez la femme, que l'âge moyen de survenue est de 50 ans, c'est-à-dire l'âge habituel du cancer avec des extrèmes de 24 ans à 65 ans. L'apparition du cancer par rapport à la sclérodermie a toujours la même chronologie, " le cancer alvéolaire se greffe sur une sclérodermie qui dure depuis de nombreuses années et à l'autopsie de laquelle il existe toujours des lésions pulmonaires de sclérodermie". ( PERNOD - SORS ) ( 33 ).

Le cancer apparait en moyenne I8 ans après la sclérodermie avec des extrêmes de 43 ans à 3 mois.

La fréquence réelle de l'association est cependant controversée.

| | | |
|---|---|---|
| GODEAU | sur 65 observations | 1 cas |
| TUFFANELLI | sur 727 observations | 0 cas |
| D'ANGELO | sur 58 observations | 0 cas |
| BENNETT | sur 58 observations | 0 cas |
| MEDSGER | sur 309 observations | 0 cas |
| CHRISTIANSON | sur 232 observations | 2 cas |
| | I461 observations | 3 cas |

.../...

Mais sur ces 1461 observations combien de sclérodermie comportaient une fibrose pulmonaire ? le nombre de cas n'en est pas précisé.

Différents mécanismes pathogéniques ont été discutés.

Pour D'ANGELO ( 10 ) l'aspect sclérodermique de la peau serait secondaire à une tumeur maligne et ne constituerait qu'une variété d'un syndrome para-néoplasique. ZARAFONETIS ( 52 ) ASBOE HANSEN (1) ont rapporté des états sclérodermiques atypiques associés à des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles.

Cependant pour la majorité des auteurs c'est la fibrose pulmonaire qui favorise l'apparition du cancer et ce qu'elle qu'en soit l'étiologie.

Pour PERNOD ( 33 ) la fibrose primitive est responsable d'une hyperplasie et d'une métaplasie du revêtement alvéolaire qui pourrait alors subir une transformation maligne.

Histologiquement le cancer apparait constitué de cellules cylindriques ou cubiques, souvent disposées en une couche unistratifiée à la surface des septum interalvéolaires et présentant une mucosécrétion importante ; ailleurs on peut voir l'alvéole se remplir plus ou moins complètement de formations papillaires ou de pluristratifications pseudopapillaires qui se détachent des parois alvéolaires, la mucosécrétion est alors absente.

Quoiqu'il en soit si l'étiopathogénie n'est pas définie, il semble maintenant admis que cette association n'est pas fortuite et que comme le dit SCHENKEL ( 42 ) "l'atteinte sclérodermique pulmonaire fait le lit du cancer".

B) Association sclérodermie et cancers autres que pulmonaire

Si donc l'association sclérodermie-cancer est bien établie pour le poumon, il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de cancers autres que pulmonaire ont été décrits et en particulier pour ce qui est des observations bien étudiées :

- des cancers de l'oesophage (JOHNSON (24) KILTON (29) qui surviennent après la sclérodermie et où l'on peut se demander si,

.../...

comme pour le cancer du poumon, l'épithélium fibrosé ayant subi une hyperplasie et une métaplasie ne pourrait être le siège d'une transformation maligne.

- des adéno-cancers et en particulier des cancers mammaires (FREY ( 19 ) - KESSINGER ( 26 ) - NETO ( 31 ) . C'est également le cas de nôtre malade où rappelons le, nous avons vu en une vingtaine de mois évoluer une sclérodermie associée à un cancer du sein.

L'étude anatomopathologique très complète dont elle a fait l'objet montre que le processus sclérodermique n'avait touché que la peau (derme et épiderme) et qu'aucune des lésions viscérales habituelles de la sclérodermie n'a été retrouvée au niveau du tube digestif, des reins, des poumons, de la synoviale. Tou les prélèvements cutanés effectués de façon assez profonde pour interesser l'hypoderme ont montré que celui-ci était le siège d'une importante dissémination métastatique du carcinome mammaire; par ailleurs, si les modifications dermo-épidermiques sont compatibles avec le diagnostic de sclérodermie on ne retrouve pas sur ces éléments de lésions vasculaires. Les vaisseaux ne présentent aucune altération pariétale.

On est donc en droit de se demander si cet envahissement hypodermique n'a pas induit les modifications sclérodermiformes du derme et de l'hypoderme constatées chez notre patiente.

Le peu d'éléments contenus dans les observations retrouvées dans la litterature au cours des évolutions parallèles de sclérodermie et de cancer, ou dans lesquelles la peau n'a pas été biopsiée ou la biopsie non retrouvée ne nous permet de retenir cette interprétation que comme hypothèse.

Cependant l'existance de 10 cas de cancers du sein sur 36 associations sclérodermie-cancer nous fait suggérer la possibilité d'états sclérodermiformes cutanés secondaires à un adénocancer (peut-être par envahissement de l'hypoderme) et nous fait conseiller devant la survenue d'une sclérodermie cutanée d'évolution très rapide, la recherche systématique d'un adéno-cancer et en particulier du sein. Il semble, dans ces cas, souhaitable de faire pratiquer une biopsie cutanée suffisamment élargie pour que des prélèvements de l'hypoderme puissent être examinés.

## CONCLUSION

L'association d'une sclérodermie et d'un cancer est rare. GUERIN en 1974 rapporte 28 cas de cancer pulmonaire alvéolaire et de sclérodermie et nous n'avons retrouvés que 37 cas, dont le nôtre, d'autres cancers associés à une sclérodermie, publiés de 1929 à 1973.

L'étude de ces divers cas nous fait envisager deux aspects opposés de ces associations.

Dans une partie des observations la sclérodermie précède de plusieurs années la découverte du cancer. C'est en particulier le cas des cancers alvéolaires pulmonaires.

La plupart des auteurs (PERNOD, SORS, BOUSQUET, SEIGNON, GAULET - GODEAU) pensent que c'est la fibrose pulmonaire qui favorise l'apparition secondaire du cancer alvéolaire. -"L'atteinte pulmonaire sclérodermique fait le lit de cancer" - (SCHENKEL).

Cette pathogénie semble satisfaisante et paraît s'accorder avec le fait que l'on ait observé de tels cancers sur des fibroses diffuses interstitielles d'étiologie autre que sclérodermique. (régions cicatricielles, fibroses type maladie de Hamman-Rich).

Mais des cancers d'autres localisations ont également été découverts chez des malades présentant depuis plusieurs années une sclérodermie généralisée. Il s'agit en particulier de cancers survenant sur des organes pouvant être touchés par le processus de la sclérodermie en particulier des cancers digestifs (oesophage - estomac - grêle - colon).

Devant ces associations on pourrait penser que comme pour le cancer alvéolaire pulmonaire le phénomène primitif est une fibrose qui serait responsable d'une hyperplasie et d'une métaplasie du revêtement épithélial qui pourrait subir une transformation

.../...

maligne.

Par ailleurs l'évolution dans d'autres cas d'un processus sclérodermique évoluant secondairement ou parallèlement à un cancer fait également envisager l'hypothèse d'une autre relation cancer-sclérodermie et la possibilité de la constitution d'un état sclérodermique ou sclérodermiforme de la peau qui pourrait n'être qu'une lésion d'accompagnement d'un processus prolifératif sous-jacent.

# B I B L I O G R A P H I E

1- ASBOE-HANSEN
Scleroderma in carcinoid syndrome
Acta derm. venereo. (Stockh.) 1959-39-270

2- BEHAR A.
Sémiologie radiocinématographique de l'oesophage dans la sclérodermie,in F.DELBARRE et L.SAPORTA: Les sclérodermies Ed. MASSON. PARIS. 1972-97

3- BENNETT BLUESTONE R. HOLT P.J.L. BYWATER E.G.L.
Survival in scleroderma.
Ann. Rheum. Dis. 1971-30-581

4- BEZECNY R.
Dermatomyositis
Arch. f: Derm. Syph. 1935-171-242.

5- BRUN J. et coll.
Les sclérodermies des silicotiques.
Lyon Med. 1968-220-1597.

6- BUREAU Y. BARRIERE H.
Dermatoses et cancers profonds.
Rev. du Prat. 1963-13-647.

7- CHRISTIANSON H.B. BRUNSTING L.A. PERRY H.D.
Dermatomyositis,unusual features,complication and treatment.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1956-74-581.

8- CURTH H.S.
Dermatoses and malignant internal tumors.
Arch. Derm. Syph. 1955-71-106.

9- CURTIS A.C. BLAYLOCK H.C. HARWEL L.E.
Malignant lesions associated with dermatomyositis.
J.A.M.A. 1952-150-844.

10- D'ANGELO W.A. FRIES J.F. MASI A.T. SHULMAN L.E.
Pathologic observations in systemic sclerosis.
Amer. J. Med. 1969-46-428.

11- DEBRAY C. et LEYMARIOS J.
Intestin grêle et duodénum dans la sclérose systémique progressive,in F.DELBARRE et L.SAPORTA: Les sclérodermies Ed. MASSON. PARIS. 1972-99.

12- DELBARRE F. et SAPORTA L.
Les sclérodermies
Edit. MASSON. PARIS. 1972.

13- DE GRACIANSKY P. HEWITT J. BOULLE S. et BOULLE Mme.
Evolution sclérodermique d'une porphyrie de l'adulte
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1960-67-903.

14- DE GRACIANSKY P. TIMSIT E. TAIEB M. GUILLAINE J. DANIEL F.
Porphyrie cutanée tardive d'évolution sclérodermique
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1967

15- DE SEZE S. RYCKEWAERT A.
Collection Medico-chirurgicale à révision annuelle
Sclérodermies.
Ed. Med. FLAMMARION. PARIS. Mise à jour 1974-772 u.

16- FARMER R.G. GIFFORD R.W. HINES E.A.
Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma.
Circulation 1960-21-1088.

17- FLEISCHMAIER R. FAMUD G.
A study of carbonhydrate metabolism in P.S.S.
J. Investig. Derm. 1969-52-326 N°4.

18- FORMAN L. ATKINS H.
Scleroderma with carcinoma
Proc. Roy. Soc. Med. 1958-51-935.

19- FREY C.A.
Personal communication
Cité par NETO

20- GODEAU P. de SAINT-MAUR P. HERREMAN G. RAULT P.
CENAC A. ROSENTHAL P.
Carcinome bronchio-alvéolaire et sclérodermie.
Sem. Hop. PARIS 1974-50-1161.

21- GUERIN Cl.
Fibroses pulmonaires et connectivites,in
DE SEZE et RYCKEWAERT
L'actualité rhumatologique 1974 présentée au praticien
L'EXPENSION SCIENTIFIQUE 1975-11-120.

22- GUIRAUDON C. SAPORTA L. DELBARRE F.
Les lésions vasculaires dans la sclérodermie,in
F.DELBARRE et L.SAPORTA
Les sclérodermies Ed. MASSON. PARIS. 1972-263.

23- HAENSCH R.
Formation of sarcoma in progressive scleroderma.
Hautartz. 1951-2-129.

24- JONHSON R.B.
Carcinoma of the oesophagus developping in P.S.S.
Gastro. Intest. Endos. 1973-19-189.

25- JUSTIN-BESANCON L. LAMOTTE M. DELAVIERRE Ph.
L'association dermatomyosite-cancer.
Sem. Hop. PARIS 1962-34-1992.

26- KESSINGER A. HENRY M. LEMON M.D. FOLEY J.
Carcinoma of the breast and scleroderma
Nebraska M.J. 1973-58-186.

27- KILTON L. GOTTLIEB J.A.
Scleroderma and carcinoma of the oesophagus.
Lancet 1971-2-707.

28- LIPMAN M.P. TOBER J.N.
Peripheral manifestations of visceral carcinoma.
Gastroenterology 1950-16-188.

29- MATZNER M.D. MILTON J. TRACHTMAN M.D. MANDELBAUM M.D.
Coexistent carcinoma and scleroderma of the oesophagus.
Am. Jour. of Gastroenterology 1963-39-31

30- MERLEN J.F. BENOIT M.
Biologie de la sclérodermie généralisée.
Rev. du Prat. 1975-25-1967.

31- NETO R.P.D. STEINBERG A. KROHN RACHMAN.
Breast carcinoma with scleroderma
Postgrad. Med. 1968-44-161.

32- PAUTRIER L.M.
Dermatite chronique atrophiante (Maladie de Pick-Herxheimer) généralisée à la quasi totalité des téguments, sauf la face, les mains et les pieds et ayant succédé à une grande sclérodermie avec concrétions fibreuses sous-cutanées, compliquée d'un épithélioma spino-cellulaire developpé sur une ulcération de la malléole.
Bull. Soc. Fr. Dermat. 1933-40-1105.

33- PERNOD J. SORS C. CHAMBATTE C. BOUSQUET C. BATIME J.
Sclérodermie et cancer du poumon du type dit alvéolaire.
Jour. Fr. Med. Chir. Thor. 1962-16-515.

34- PIGUET B.
Le syndrome de THIBIERGE-WEISSENBACH, in
F.DELBARRE et L. SAPORTA
Les sclérodermies Ed. MASSON PARIS 1972-171

35- PIPER W.N. HELWIG E.B.
P.S.S. Visceral manifestations in generalised scleroderma.
Arch. Derm. Syph. 1955-72-538.

36- PRICE J.M.
Tryptophan metabolism, Anhitherto unreported abnom a lily occuring in a family.
Arch. Derm. 1967-95-462.

37- RODNAN G.P. BENEDEK T.G. MEDSGER J.A. CAUMARATA R.J.
Association of scleroderma and coal miner's pneumoconiosis.
Ann. Int. Med. 1967-66-323.

38- ROGE J. DELAVIERRE Ph. DURAND H. Mme BESANCON-LAJEUNESSE
Sclérodermie et cancer de l'estomac.
Sem. Hop. PARIS 1971-47-1211.

39- RUBIN
The lung as a mirror of systemic diseases
Thomas Ed. SPRINGFIELD 1956.

40- SAPORTA L.
Sclérodermies généralisées.
Rev. du Prat. 1975-25-1937

41- SACKNER M.A.
Pulmonary manifestations of scleroderma, in F. DELBARRE et L.SAPORTA
Les sclérodermies Ed. MASSON PARIS. 1972-29.

42- SCHENKEL J.P.
Le poumon sclérodermique. Etude anatomo-clinique de 5 cas.
Annales d'anatomie-pathologique 1960-5-32.

43- SCHNACK STEFENELLI
Ein Fall von diffuser generalisierter Sklérodermie und Plasmozytom.
Wiener. Klinische. Wochenschrift. 1954-66-862

44- SEIGNON B. CAULET T. HOPFNER C. GOUGEON J.
Sclérodermie et cancer alvéolaire du poumon.
Sem. Hop. PARIS 1972-48-903

45- STERTZ G.
Polymyositis
Berl. Klin. Wchnschr. 1916-53-489.

46- TALBOT FERRANDIS
Collagen diseases
Ed. Grune et Stratton NEW-YORK 1956

47- THIVOLET J. PERROT H.
Porphyrie cutanée tardive sclérodermiforme
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1968-457.

48- TUFFANELLI D.L. WINCKELMANN R.K.
Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases
Arch. Derm. 1961-84-359.

49- WIALLIAMS R.C.
Dermatomyositis and malignancy. A review of the litterature.
Ann. Int. Med. 1959-50-1174.

50- WERTHER
Ausgedehnte, diffuse Sklérodermie mit Carcinom am rechten Unterschenkel.
Zbl. Hautkrkh. 1929-31-27.

51- ZATUCHNI J. CAMPBELL W.N. ZARAFONETIS C.J.D.
Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma.
Cancer 1953-6-1147.

52- ZARAFONETIS C.J.D. LORBER S.H. HANSON S.M.
Association fonctionning carcinoïd syndrome and scleroderma. One case report.
Amer. J. Med. Sci. 1958-1-236.

« En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'Exercice de la Médecine.

« Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

« Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

« Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

« Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! »